

І.П. Катеренчук,

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Патогенетична біорегуляційна корекція порушень функціонального стану печінки у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця

Стандартна терапія стабільної стенокардії, як найбільш частоті клінічної форми ішемічної хвороби серця (ІХС), з одного боку, попереджує розвиток ускладнень та покращує якість життя пацієнтів, а з іншого, супроводжується порушеннями функціонального стану печінки, ймовірність яких зростає з тривалістю лікування із застосуванням аспірину та статинів. Включення у комплексну терапію комплексних біологічних препаратів (КБП) покращує енергозабезпечення міокарда та підвищує толерантність до фізичних навантажень, нормалізує перебіг метаболічних процесів у печінці, нівелює несприятливий вплив стандартної терапії. Це обумовлює доцільність поєднаного застосування стандартної терапії стенокардії та комплексної патогенетичної біорегуляційної терапії (КПБТ) у практиці сімейного лікаря при проведенні довготривалого лікування ІХС.

Вступ

ІХС — це гостра або хронічна дисфункція міокарда, найчастіше пов'язана з патологічним процесом у системі коронарних артерій, що розвивається внаслідок відносного або абсолютного зменшення кровопостачання міокарда.

Незважаючи на досягнуті в останні десятиліття успіхи в профілактиці та лікуванні ІХС, вона залишається однією з актуальних проблем сучасної кардіології як в Україні, так і в багатьох економічно розвинених країнах світу у зв'язку з високою поширеністю, інвалідизацією і смертністю переважно серед осіб працездатного віку. Найбільшого поширення отримали хронічні форми ІХС, зокрема стабільна стенокардія напруження. Саме з цією клінічною формою ІХС у нинішніх умовах найбільш часто доводиться стикатися сімейним лікарям.

Першою метою лікування хворих на ІХС є попередження ускладнень і покращення прогнозу (тобто збільшення тривалості життя), другою — усунення або зменшення кількості числа нападів стенокардії (тобто покращення якості життя). Загальноприйняті підходи до лікування стенокардії напруження передбачають використання різних груп лікарських засобів, які впливають на ту чи іншу ланку патогенезу ІХС. Згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства (2006), хворі повинні отримувати комплексну терапію, яка включає аспірин, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), нітрати короткої дії, статини. Із додаткових медикаментозних засобів рекомендують антагоністи АДФ-рецепторів (клопидогрел, тиклопідин хворим, які не переносять аспірин), а також антигіпертензивну терапію при супутній артеріальній гіпертензії (АГ).

Часто хворі, які отримують стандартну терапію ІХС, скаржаться на загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності, апетиту, поганий настрій, підвищену стомлюваність, що можна пов'язати зі зниженням функціональних можливостей печінки, підшлункової залози та імунокомпетентних клітин [1, 3]. Об'єктивно виявляється субіктеричність або помірна жовтяничність склер, шкіри, поодинокі телеангіоектазії, гепатоспленомегалія. У частини хворих реєструються симптоми Кера або Ортнера, при УЗД діагностують ознаки хронічного некаменного холециститу або дискінезії жовчного міхура. З інших симптомів часто виявляють дихальну аритмію, мармуровість долонь і передпліч, похолодання кінцівок, наявність інтенсивного червоного або змішаного дермографізму, що вказує на вегетативну дисрегуляцію.

Призначаючи комплексну терапію, необхідно враховувати можливий несприятливий вплив ряду медикаментозних засобів на печінку, діяльність якої значною мірою визначає як ефективність терапії, так і ймовірність впливу на прогресування патологічного процесу.

Враховуючи, що однією з найважливіших функцій печінки є детоксикаційна, можна припустити, що практично не існує алопатичних засобів, які б не впливали несприятливо на її функції [2, 9]. З'ясовано, якщо пацієнт одночасно приймає 6 і більше медикаментозних засобів, ймовірність побічної дії ліків зростає до 80% [2, 11]. Часто гепатобілярні ускладнення реалізуються ізольованим підвищенням рівня амінотрансфераз без виразних клінічних проя-

вів або супроводжуються помірним астеничним і диспепсичним синдромами [9, 14]. Безсимптомне підвищення рівня амінотрансфераз може спостерігатися при прийомі таких медикаментозних засобів, як аспірин або статини, тобто обов'язкових засобів терапії ІХС.

Аспірин. Ураження печінки є одним з найтяжчих побічних ефектів, що виникають при застосуванні аспірину. Негативний вплив на гепатоцити проявляється не тільки при передозуванні препарату, але і при довготривалому застосуванні терапевтичних доз. Однією з причин цього є порушення функціонування і регуляції енергетичного метаболізму клітин печінки, зокрема циклу Кребса. Відомо, що аспірин та його похідні можуть впливати на різні процеси, що перебігають у мітохондріях клітин печінки, виступати в ролі роз'єднувачів окисного фосфорилування, зменшувати концентрацію коферменту А, інгібувати α -кетоглутаратдегідрогеназу, сукцинатдегідрогеназу, β -окислення жирних кислот тощо [13].

Ізольоване підвищення активності амінотрансфераз при тривалому прийомі медикаментозних засобів, які метаболізуються у печінці, може спричинити розвиток гепатитів з їх подальшою трансформацією у цироз печінки, безсимптомний перебіг якого відзначається у більше ніж 30% пацієнтів. У зв'язку з цим наявність ізольованого цитолітичного синдрому може розцінюватись як можливий маркер медикаментозного ураження печінки. Для корекції виявлених порушень доцільно призначати засоби, які впливають на основні патогенетичні механізми пошкодження органу [9]. Безумовно, що найбільш доцільно призначати засоби, які поєднують у собі антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну, протизапальну та імунomodуючу дію на печінку [6].

Статини. Застосування препаратів групи статинів пов'язане з виникненням побічних ефектів у вигляді зниження функціональної активності печінки. Згідно з експертною оцінкою провідних фахівців в області гепатології (Національна ліпідна асоціація США), на підставі достатньої кількості рандомізованих клінічних досліджень з високим ступенем пе-

реконливості та доказовості встановлено, що підвищення рівнів печінкових амінотрансфераз (0,5–2%) є найбільш частим дозозалежним побічним ефектом статинів [10, 14–16]. У літніх пацієнтів це ускладнюється наявною віковою закономірною інволютивно-морфологічною та метаболічною недостатністю органів і систем, наявністю множинної хронічної патології (поліморбідності). Знижується активність ферментів мікросомального окислення в печінці (деметилази, гідроксилази). Активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на фоні зниженого антиоксидантного захисту призводить до деградації мембран і руйнування цитохрому P450. Накопичення продуктів ПОЛ активує зірчасті клітини печінки, які продукують колаген, і стимулює хемотаксис нейтрофілів, вироблення цитокінів (ФНП, ІЛ-6, ІЛ-8), тривалу запальну відповідь, синтез амілоїдних пептидів, пригнічення синтезу білка, пригнічення гліюконеогенезу, порушення мітохондріального дихання, індукцію апоптозу. Це гальмує метаболізм ендо- і екзогенних речовин, обумовлює часті ускладнення і побічні реакції, особливо при прийомі медикаментозних препаратів [5]. У реальній клінічній практиці сімейний лікар часто стикається з певними труднощами лікування, зумовленими поєднанням дисліпідемії та патології шлунково-кишкового тракту. Сьогодні неможливо уявити ефективну гіполіпідемічну терапію без статинів. З появою цієї групи препаратів принципово змінився прогноз пацієнтів з ІХС. Часто поєднання дисліпідемії з хворобами печінки диктує невинновдані обмеження у прийомі статинів. Це зумовлює пошук нових шляхів забезпечення більш високої ефективності терапії ІХС із одночасною нормалізацією функціональної активності печінки.

Таким чином, тривале застосування аспірину і статинів може потенціювати негативні ефекти на печінку, викликаючи, щонайменше, стеатогепатит. Тому, призначаючи комплексну терапію хронічної ІХС, важливо, щоб препарати здійснювали патогенетичний вплив на основні механізми розвитку захворювання і при цьому не чинили шкідливого впливу на печінку та організм у ціло-

му. Особливо це важливо в умовах роботи сімейного лікаря, який забезпечує довготривалу терапію. Це обумовлює пошук шляхів оптимізації існуючих підходів до лікування. Включення в комплексні схеми засобів біорегуляційної терапії сприяє їх доповненню та удосконаленню.

Мета дослідження: вивчити можливість покращення метаболічних процесів у печінці у пацієнтів зі стабільною стенокардією II–III ФК шляхом додавання до базисної терапії КБП Гліюксаль композитум та Гепар комп. Хеель. Сприятливий результат цього пілотного дослідження стане підґрунтям застосування схем, побудованих на засадах КПБТ.

Матеріал і методи

Проведено лікування 63 пацієнтів (41 чоловік, 22 жінки, 65,1% і 34,9% відповідно, середній вік — $56,1 \pm 4,4$ років) зі стабільною стенокардією II–III ФК за NYHA. Залежно від терапії, що проводилася, пацієнти були розділені на 2 групи:

- контрольна група (32 пацієнти) — стандартна терапія у рекомендованих дозуваннях: препарати низькодозованого аспірину (Аспікард, Аспірин-кардіо, Кардіомагніл), бета-блокатори (Бісопролол, Карведілол), статини (Аторвастатин, Симвастатин, Розувастатин), іАПФ (Еналаприл, Лізиноприл), метаболічні засоби (Мілдронат, Предуктал), а також за необхідності нітрогліцерин або пролонговані нітрати;
- дослідна група (31 пацієнт) — стандартна терапія, як у контрольній групі, + Гліюксаль композитум по 2,2 мл в/м 2 рази на тиждень №10, Гепар комп. Хеель по 2,2 мл в/м 2 рази на тиждень протягом 3 місяців.

Гліюксаль композитум — КБП, який нормалізує функції гліюксалазної системи при захворюваннях, пов'язаних з розвитком інсуліно-резистентності — атеросклероз, ІХС, АГ тощо. Гліюксаль композитум відновлює роботу карбонільних груп ферментних систем, які усувають токсини (хінони) з внутрішньоклітинного простору, нормалізує обмін речовин. Дія препарату базується на активації захисних сил організму і нормалізації порушених

функцій за рахунок речовин, які входять до складу препарату.

Гепар комп. Хеель — КБП, основна дія якого направлена на регуляцію та адаптацію обмінних процесів в організмі шляхом оптимізації роботи печінки. Здатність препарату нормалізувати процеси обміну ліпідів підвищує ефективність терапії хворих на хронічну ІХС. До того ж, Гепар комп. Хеель здатен мінімізувати гепатотоксичну дію агресивної фармакотерапії. Включення в комплексну схему терапії Гліоксаль композитум та Гепар комп. Хеель забезпечує патогенетичний вплив як на основні ланки розвитку ІХС, так і на функціональні порушення печінки, викликані застоюванням алопатичних засобів. Перед початком лікування та через 3 місяці були оцінені загальний стан хворих і функціональний стан печінки.

Результати та їхнє обговорення

На початку дослідження у контрольній групі щотижнева частота нападів стенокардії становила $7,1 \pm 3,2$, частота прийому нітрогліцерину — $6,6 \pm 2,4$ таблеток. У пацієнтів дослідної групи ці показники відповідно склали $6,9 \pm 2,7$ і $5,3 \pm 2,6$. Через 1 місяць терапії відбулися наступні зміни у кількості нападів стенокардії і потреби у прийомі нітрогліцерину: контрольна група — зниження на 26% і 22% відповідно ($p > 0,5$), дослідна група — 65% і 75% відповідно ($p < 0,001$). Характерно, що пацієнти, як правило, не звертають увагу лікаря на наявність ознак, що можуть свідчити про несприятливий вплив медикаментозних засобів на функціональний стан печінки, розцінюючи наявні зміни як прояв серцево-судинної патології. При ретельному обстеженні у пацієнтів контрольної групи через 3 місяці від початку терапії виявляли появу загальної слабкості (56,2%), зниження працездатності (40,6%), апетиту 73,3%), поганий настрій (18,7%), підвищену стомлюваність (56,2%), що можна пов'язати зі зниженням функціональних можливостей печінки [3, 6]. Язик у значної кількості хворих часто обкладений брудним білим, жовтуватим або сірим нальотом. При об'єктивному обстеженні у 3 пацієнтів (9,4%) виявля-

Таблиця 1. Динаміка лабораторних показників

Показник	Контрольна група		Дослідна група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний ХС, ммоль/л	$6,22 \pm 0,42$	$4,92 \pm 0,51^*$	$6,38 \pm 0,26$	$4,88 \pm 0,24^*$
Тригліцериди, ммоль/л	$2,37 \pm 0,48$	$1,64 \pm 0,18^*$	$1,96 \pm 0,33$	$1,18 \pm 0,46^*$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$4,54 \pm 0,37$	$3,28 \pm 0,29^*$	$4,62 \pm 0,22$	$3,04 \pm 0,28^*$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,35 \pm 0,12$	$1,38 \pm 0,12$	$1,18 \pm 0,10$	$1,41 \pm 0,08^*$
Індекс атерогенності	$4,64 \pm 0,29$	$3,12 \pm 0,26^*$	$4,47 \pm 0,26$	$3,10 \pm 0,18^*$
АЛТ, ОД/л	$24,6 \pm 0,86$	$29,2 \pm 1,02$	$23,8 \pm 0,78$	$20,7 \pm 1,12$
АСТ, ОД/л	$19,7 \pm 0,92$	$23,4 \pm 1,18$	$20,1 \pm 0,89$	$18,4 \pm 0,99$
Загальний білірубін, ммоль/л	$16,4 \pm 1,4$	$18,3 \pm 1,52$	$14,4 \pm 0,92$	$14,9 \pm 1,26$
Глюкоза крові, ммоль/л	$4,3 \pm 0,38$	$4,6 \pm 0,41$	$4,3 \pm 0,34$	$4,4 \pm 0,36$

* $P < 0,05$. ХС — холестерин, ЛПНЩ — ліпопротеїди низької щільності, ЛПВЩ — ліпопротеїди високої щільності, АЛТ — аланінамінотрансфераза, АСТ — аспартатамінотрансфераза.

ли збільшення печінки. У 12 хворих (37,5%) реєстрували симптом Кера, при УЗД — гематомегалію та ознаки дискінезії жовчного міхура. У пацієнтів дослідної групи аналогічні ознаки виявляли значно менше: загальну слабкість і підвищену втому — 9,7%, зниження працездатності — 16,1%. Характерні зміни відзначали при проведенні біохімічного дослідження крові (табл. 1).

Аналіз отриманих результатів свідчить, що у пацієнтів контрольної групи виявилось незначне, статистично незначиме підвищення рівнів загального білірубину, АЛТ і АСТ. Отже, порушення функціонального стану печінки у пацієнтів з ІХС обумовлюється не лише основним патологічним процесом, але і побічною дією ліків (аспірину, статинів). Безумовно, що при більш тривалому застосуванні аспірину та статинів несприятливий вплив цих медикаментозних засобів на функціональний стан печінки зростатиме. У пацієнтів дослідної групи призначення Гліоксаль композитум та Гепар комп. Хеель забезпечило нормалізацію показників холестеринового обміну — зниження рівнів загального ХС, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ. Крім того, відзначене зменшення показників загального білірубину, АЛТ і АСТ, що свідчить про здійснення регулюю-

чого впливу КБП на печінку.

Результати проведеного дослідження також свідчать, що одночасне призначення Гліоксаль композитум та Гепар комп. Хеель сприяє збільшенню толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів, дозволяє зменшити прийом нітратів та інших антиангінальних засобів.

Висновки

1. Терапія ІХС має носити комплексний патогенетичний характер. Тривалість її проведення обумовлює необхідність забезпечення високого профілю безпеки застосованих засобів.
2. Включення в комплексні схеми терапії препаратів Гліоксаль композитум та Гепар комп. Хеель сприяє покращенню метаболізму і підвищенню ефективності терапії.
3. Застосування Гліоксаль композитум та Гепар комп. Хеель у схемах терапії хворих на ІХС нівелює побічні ефекти, викликані засобами стандартної терапії.
4. Доцільна подальша розробка схем терапії хворих на ІХС на засадах КПБТ, що дозволить підвищити терапевтичну ефективність, особливо у пацієнтів з поганою переносимістю стандартної терапії.

Література:

Список — у редакції.